

KLINISCHE UNTERSUCHUNG
ÜBER DEN EINFLUSS VON ANTIBIOTIKA
AUF DEN VERLAUF VON SALMONELLOSEN

CHRISTEL HACK, geb. Düring

1976

Aus der Kinderklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

KLINISCHE UNTERSUCHUNG
ÜBER DEN EINFLUSS VON ANTIBIOTIKA
AUF DEN VERLAUF VON SALMONELLOSEN

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

CHRISTEL HACK, geb. Düring

aus Freienohl

Mainz 1976

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. E. Straub

1. Gutachter:

Professor Dr. W. Schönberger

2. Gutachter:

Professor Dr. B.-K. Jüngst

Tag der mündlichen Prüfung:

20. Oktober 1976

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLECHEN 1 • RUF 06132/5711



Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
mit Literaturüberblick (S.9)	
Methoden	15
Ergebnisse	17
I Alter und Geschlecht der Kinder	17
II Die Erregertypen	20
III Jahreszeitliche Verteilung	22
IV Die Symptome in der Anamnese	23
V Der Krankheitsverlauf in der Klinik	25
VI Ergebnisse der serologischen Untersuchungen	28
VII Die Behandlung in der Klinik	30
VIII Die Dauer der Keimausscheidung	31
IX Der Einfluß der medikamentösen Behandlung auf die Dauer der Keimausscheidung	33
X Der Einfluß der medikamentösen Behandlung auf die Entfieberung	35
XI Der Zusammenhang zwischen dem Erregertyp und der Schwere der Symptomatik	38
XII Der Zusammenhang zwischen dem Alter der Kinder und der Schwere der Symptomatik	40
Diskussion	41
Zusammenfassung	43
Literaturverzeichnis	45

Einleitung

Als Salmonellosen wird eine Gruppe von Infektionskrankheiten definiert, die bei Menschen und Tieren beheimatet sind und durch verschiedene Bakterienarten der Gattung *Salmonella* hervorgerufen werden (46).

EBERTH entdeckte 1880 als ersten Erreger dieser Gattung den Typhusbacillus. Die Reinzüchtung gelang jedoch erst vier Jahre später durch GAFFKY.

Der Name "*Salmonella*" wurde im Jahre 1900 zu Ehren des amerikanischen Bakteriologen Salmon vorgeschlagen, der fünf Jahre vorher den Erreger der Schweinecholera, später *S. cholerae-suis* genannt, genau beschrieben hatte.

SCHOTTMÜLLER entdeckte ebenfalls im Jahre 1900 die Paratyphusbacillen A und B, nachdem schon drei Jahre vorher ARCHADE und BENSAUDE andere Erreger als den Typhusbacillus bei typhusartig verlaufenden Krankheitsbildern gefunden hatten, denen sie den Namen Paratyphusbacillen gaben. SCHOTTMÜLLER fand den Paratyphus B-Bacillus auch bei sporadisch auftretenden Gastroenteriitiden wieder, und lange Zeit glaubte man, der Paratyphus-B-Bacillus sei identisch mit dem von GÄRTNER 1888 gefundenen "Enteritis-erreger" bei lokalen Darmkrankheiten.

Große Schwierigkeiten bereitete aufgrund bestimmter biochemischer und serologischer Verwandtschaften die Differenzierung zwischen Parat.-B-Bacillus und dem Bakterium enteritidis breslau, heute *S. typhimurium*.

Die Richtigkeit der Trennung der beiden Erreger konnte dann durch die von KAUFMANN 1929 eingeführten verfeinerten serologischen Analysen bestätigt werden.

1930 wurde auf dem ersten internationalen mikrobiologischen Kongreß eine einheitliche Nomenklatur geschaffen, wobei der Bacillus typhi abdominalis den Namen Eberthella typhosa und die große bisher als Paratyphus- bzw. Enteritisbacillen bezeichnete Gruppe den Gattungsnamen "*Salmonella*" erhielten (8).

Die Salmonellen sind gramnegative sporenlose Stäbchen, die fast durchweg begeißelt und daher auch meist beweglich sind, aerob wachsen und durch typische Stoffwechselleistungen gekennzeichnet sind. Die zahlreichen Erregertypen der akuten Gastroenteritis sind den einzelnen Paratyphusgruppen, denen sie verwandt sind, untergeordnet. Die Differenzierung der Erregertypen erfolgt durch die Bestimmung fermentativer Leistungen auf definierten Nährböden, durch Agglutinationsverfahren aufgrund der Körper- oder O-Antigene, der Geißel- oder H-Antigene, der Vi-Antigene sowie durch Bakteriophagentypisierung. Bei der Typenaufschlüsselung der Enteritiserreger zeigt sich ein Anstieg der seltenen und weniger infektiösen Typen, die wahrscheinlich mit dem Import von Nahrungs- und Futtermitteln aus anderen Ländern eingeschleppt werden. Dauerausscheider, die bisher bei der Gastroenteritis relativ selten und kurzfristig gefunden wurden (6), werden in letzter Zeit häufiger beobachtet (19).

Die Erreger des Typhus und Paratyphus unterscheiden sich von denen der akuten Gastroenteritis wesentlich dadurch, daß erstere primär menschenpathogen, die Enteritiserreger dagegen primär tierpathogen sind. Die Symptome bei der Gastroenteritis werden nicht durch die Bakterien selbst, sondern deren Endotoxine, die durch die Aufnahme mit der Nahrung in den Darm gelangen, verursacht.

Als Infektionsquelle der akuten Gastroenteritis spielen neben infizierten Nahrungsmitteln Dauerausscheider und infizierte Gebrauchsgegenstände eine große Rolle. Weniger Bedeutung kommt der Übertragung durch Kranke und Rekonvaleszente zu (28).

Gemäss dem Bundes-Seuchengesetz von 1961 ist nach Auskunft des hiesigen Gesundheitsamtes jeder Fall einer Erkrankung, des Verdachts einer Erkrankung und eines Todes an Salmonellen meldepflichtig. Als Nachweis der Keimsanierung müssen bei stationärer Behandlung 5, bei ambulanter Behandlung 3 Stuhl- und Urinproben in Abständen von

3 Tagen hintereinander negativ sein.

Als Dauerausscheider gilt eine Person, die Krankheits-
erreger dauernd oder zeitweilig ausscheidet, ohne krank
oder krankheitsverdächtig zu sein.

Manche Autoren geben abweichende Sanierungskriterien an,
so fordert BRODHAGE (12) beispielsweise drei negative
Stuhlproben in 4-5tägigen Abständen, LORENZ (28) drei
negative Stuhlproben in 7 tägigen Abständen.

Nach BADER (4) ist nicht nur im Hinblick auf die Patho-
genese, sondern auch bezüglich der klinischen Erschei-
nungen eine scharfe Trennung zwischen Paratyphus A und B,
Paratyphus C und den Erregern der akuten Gastroenteritis,
als deren klassische Vertreter *S. typhimurium* und *S. ente-*
ritidis GÄRTNER gelten, vorzunehmen. Danach verläuft das
Bild des Paratyphus A und B ähnlich - nur in etwas abge-
schwächter Form - wie das des Typhus abdominalis. Die
Symptomatik beginnt am Ende der etwa zweiwöchigen Inku-
bationszeit mit einer Beeinträchtigung des Allgemeinbe-
findens und treppenförmigen Fieberanstieg. Dann folgt eine
Continua-Phase von etwa 14 Tagen mit Temperaturen zwis-
schen 39° und 40° C. Während dieser Zeit treten häufig
Bewußtseinstörung, rel. Bradykardie, Leukopenie, Roseo-
len und Milzvergrößerungen auf. Nach der 3. Woche, in
der nicht selten Komplikationen wie Pneumonien oder Darm-
blutungen zu beobachten sind, geht die Erkrankung in das
Stadium decrementi über.

Eine feinere Differenzierung zwischen Typhus und Para-
typhus nimmt SCHRÖDER (37) vor. Nach ihm soll beim Typhus
abdominalis ein langsamer, beim Paratyphus ein steiler
Fieberanstieg stattfinden. Beim Typhus abdominalis sol-
len ab dem 9. Tag wenige kleine Roseolen, beim Paratyphus
schon ab dem 6. Tag zahlreiche und große Roseolen zu
finden sein. Nach LORENZ (28) ist der Verlauf beim klei-
nen Kind dagegen uncharakteristisch, der treppenförmige
Fieberanstieg fehlt und eine Stadieneinteilung ist nicht
möglich.

Für Paratyphus C ist nach BADER (4) neben einem bestimmten Temperaturverlauf das koinzidentelle Auftreten mit anderen Infektionskrankheiten typisch.

Die akute Gastroenteritis schließlich hat lediglich eine Inkubationszeit von 6-8 Stunden und beginnt plötzlich mit Unwohlsein, Erbrechen, Durchfällen und Fieber bis 39-40° C, das dann meist am 2. oder 3. Tag bereits wieder absinkt. Subfebrile Temperaturen werden oft noch 5-7 Tage später beobachtet. Mit dem Aufhören des Fiebers und der Normalisierung der Stühle ist die Krankheit beendet.

WINKLE und ROHDE (46) behalten diese klaren Unterscheidungen der klinischen Bilder im wesentlichen bei, berücksichtigen aber in höherem Maße die Verschiedenheiten bei Kindern und Erwachsenen. Sie teilen die Salmonellosen in Anlehnung an pathogenetische und epidemiologische Einteilungsgesichtspunkte in zwei Hauptgruppen charakteristischer klinischer Verlaufsformen ein. Zu der ersten gehört das typische Bild des Typhus abdominalis als fieberhafte infektiöse Allgemeinerkrankung, verursacht durch *S. typhi* und die abgeschwächte Form, die durch *S. parat. A, B und C* ausgelöst wird. Bei jungen Kindern kann diese Infektion aber auch als reine Gastroenteritis ablaufen.

Die zweite Gruppe bilden die lokalisierten Schleimhautentzündungen des Magen-Darm-Traktes mit toxischer Auswirkung auf den Gesamtorganismus. Hierbei kann es jedoch gerade bei Säuglingen und alten Menschen wegen noch mangelhaft ausgebildeter bzw. abgeschwächter Resistenz zu septischen Prozessen mit Organmanifestationen kommen.

Das typische pathogenetische Geschehen bei der akuten Gastroenteritis bleibt als entzündlicher Prozeß auf einen Teil der Darmschleimhaut beschränkt, die Keime siedeln sich direkt im Darm an. Für die Entstehung der Krankheitserscheinungen müssen bei normaler Abwehrlage Massen von lebenden oder toten Keimen bzw. von Endotoxinen in den Körper aufgenommen werden, während zur Auslösung des Typhus und Paratyphus bereits die Aufnahme weniger Keime genügt.

Für das Bild des Typhus und Paratyphus abdominalis beim Erwachsenen können die gleichen pathogenetischen Mechanismen verantwortlich gemacht werden. Die Erreger gelangen durch die Mundhöhle und den Magen-Darm-Kanal in die Darmschleimhaut; von hier aus über die Lymphgefäße in die mesenterialen Lymphknoten, von wo aus sie entweder in die Blutbahn gelangen (hämatogene Streuung) und in verschiedene Organe wie z.B. Leber, Milz, Gallenblase metastasieren, oder sich über eine retrograde lymphogene Ausbreitung in den Peyer'schen Plaques absiedeln, um hier Nekrosen und Ulcera zu verursachen (46).

Nach LORENZ geschieht die hämatogene Aussaat erst durch Gefäßarrosionen, die infolge der Ulcerationen im Darm entstehen.

Die pathologischen Darmveränderungen fehlen häufig beim jungen Kind, allerdings kann es bei resistenzschwachen Kindern zu septisch-pyämischen Prozessen kommen.

LORENZ (28) gibt für Paratyphus A, B und C in Abhängigkeit von der Masse der eingedrungenen Keime und der Abwehrlage des Organismus 3 mögliche Verlaufsformen an. Dies gilt besonders für Kleinkinder und Säuglinge. Seine Gliederung enthält 1. den Paratyphus abdominalis, definiert als typhusartige Allgemeininfektion, 2. die Gastroenteritis paratyphosa, die ausschließlich mit akuten Magen-Darm-Erscheinungen einhergeht und 3. die Paratyphussepsis mit hauptsächlichlichen Lokalisationen an Meninge, Skelett und Ohr.

Alle diese Bilder können aber - je nach Alter und Resistenzlage des Kindes - ebensogut durch die Enteritiserreger hervorgerufen werden, so daß eine weitgehende Übereinstimmung herrscht bezüglich der Pathogenese und Symptomatik zwischen den Formen des Paratyphus und anderer Salmonellenerkrankungen.

LORENZ (28) bevorzugt daher eine klinische Einteilung der Salmonellosen weniger nach der Ätiologie, sondern vielmehr nach der Symptomatologie. Er stellt dabei auch eine bestimmte Altersdisposition fest.

Das Bild des Paratyphus abdominalis ist vorwiegend beim älteren Kind anzutreffen, während jüngere Kinder meist an der gastro-intestinalen und Säuglinge mehr an der meningitischen Form erkranken. Eine septikopyämische Verlaufsform zeigen hauptsächlich junge und resistenzschwache Säuglinge. Die Symptome im akuten Stadium der Gastroenteritis treten beim älteren Kind gewöhnlich in typischer Weise auf, beim Säugling bestehen dagegen große Schwankungen hinsichtlich der Höhe des Fiebers, der Stuhlveränderungen und der Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Allgemein ist der Krankheitsverlauf beim Säugling schwerer als beim älteren Kind.

BREUNUNG (11) fand allerdings, daß das Fieber bei älteren Kindern höher ansteigt und länger andauert als bei jüngeren Kindern.

V. RECHENBERG (34) konnte aufgrund seiner Untersuchungen bestätigen, daß Symptomatik und Schwere des Verlaufs der verschiedenen Salmonellenerkrankungen bei Kindern nicht scharf umrissen anzugeben sind.

Epidemiologie

Der Typhus abdominalis ist eine weltweite Erkrankung, deren Auftreten aber regional sehr verschieden ist und stark von den zivilisatorischen Bedingungen abhängt. Paratyphus A ist bevorzugt in warmem Klima anzutreffen und, ebenso wie der Parat. C, in Mittel- und Nordeuropa selten, während aber Parat. B weltweit verbreitet ist. Für die akute Gastroenteritis besteht eine hohe Fluktuation der Erreger, so daß keine genauere Angabe über die Verbreitung einzelner Erreger möglich ist.

Jahreszeitliches Auftreten

Die Zahl der Erkrankungen an Salmonellosen unterliegt starken jahreszeitlichen Schwankungen; nach BADER (4) sind die Morbiditätsziffern von Typhus und Paratyphus B im ersten und zweiten Quartal niedrig, dann folgt ein steiler Anstieg mit Gipfel im dritten Quartal und schließ-

lich ein Abfall im vierten Quartal; das heißt also, die häufigsten Erkrankungen treten im Sommer und Herbst auf. Für die Salmonellengastroenteritis gibt BADER die niedrigsten Erkrankungsziffern im ersten und vierten Quartal und einen sprunghaften Anstieg im zweiten und dritten Quartal an.

Seit dem letzten Weltkrieg beobachtet man in unseren Breiten einen stetigen Rückgang von Erkrankungen an Typhus und Paratyphus. Ein Problem, besonders im Hinblick auf die Therapie, stellen jedoch die übrigen Salmonellen mit gastroenteritischem Krankheitsbild dar, deren Häufigkeit in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat (Abb.1).

Da Kinder, vor allem Kleinkinder, zu dem am häufigsten infizierten Personenkreis zählen, ist gerade in der Kinderheilkunde die Frage nach Möglichkeiten zur Behandlung der akuten Symptomatik und der bakteriellen Sanierung von großem Interesse.

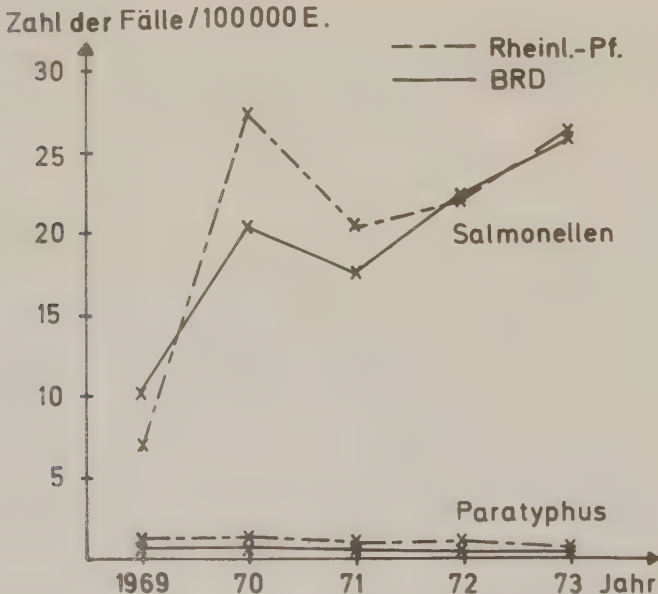


Abb. 1: Die Erkrankungshäufigkeiten an Salmonellengastroenteritis und Paratyphus pro 100 000 Einwohner in den Jahren 1969 - 1973 in Rheinland-Pfalz und in der gesamten BRD (nach Angaben des Statistischen Bundesamtes).

Zur Behandlung des Typhus abdominalis sowie der schweren paratyphösen Krankheitsbilder gilt auch heute noch weitgehend Chloramphenicol als das Mittel der Wahl. Bis vor einigen Jahren wurde es auch häufig zur Therapie der Salmonellenenteritis empfohlen (9,22,29,45). So sprechen z.B. VORLAENDER et al. (45) von einer guten therapeutischen Wirkung auf die Entfieberung und mögliche Komplikationen. Zur Vermeidung von Rezidiven sollen sich eine lange Behandlungsdauer und niedrige Dosierung am günstigsten auswirken (45). MAIER (29) berichtet über die erfolgreiche Anwendung von Chloramphenicol bei 48 Kindern, von denen nur wenige therapieresistent waren. GRASER (22) empfiehlt die Kombination von Chloramphenicol mit Aureomycin hauptsächlich bei Organmanifestationen, aber auch bei unkompliziertem Verlauf nach der Entfieberung zur Prophylaxe. Bei der Therapie der Dauerausscheider hat sich Chloramphenicol jedoch weder allein noch in Kombination mit anderen Chemotherapeutika bewährt.

KOTTE (27) empfiehlt als Alternative zu Chloramphenicol, wenn dieses erfolglos ist, Paromomycin. Der Unterschied in der Wirkung der beiden Medikamente war jedoch nicht signifikant.

SZANTON (44) verglich bei 46 Kindern mit S.Oranienburg-Infektion die Ausscheidungsdauer von 16 Kindern, die mit Chloramphenicol, Tetracyclin und Neomycin behandelt worden waren mit der von 20 unbehandelten Kindern. Die Stühle der behandelten Gruppe wurden 8 Monate später negativ als die der Vergleichsgruppe ohne Medikamente. Resistenzbestimmungen von MODDE (31) ergaben, daß gegen Chloramphenicol in geringem, gegen Tetracyclin in relativ viel höherem Maße Resistenzausbildungen stattgefunden haben, daher sollten eher Antibiotika in Kombinationen verabreicht werden. CHERUBIN et al. (13) fanden eine hohe Resistenzausbildung, besonders bei S. typhimurium, auch gegen Ampicillin.

In der neueren Literatur gibt es Hinweise für die erfolgreiche Anwendung von Antibiotika im akuten Stadium, bei symptomlosen Ausscheidern dagegen sind nur spärliche

Erfolge beschrieben. In einer Studie an 139 Kindern fanden AMBS und SEFRIN (2), daß nach Gabe von Chloramphenicol im akuten Stadium der Fieberverlauf, jedoch nicht die Dauer der schlechten Stühle, verkürzt wurde. Eine raschere Sanierung der symptomlosen Ausscheider fand nach Gabe von Chloramphenicol nicht statt. Bei Ampicillin und Gentamycin - über 10 Tage nach Entfieberung verabreicht - war der Einfluß auf die Dauer bis zur Keimsanierung fraglich (2).

In der Beurteilung der Ampicillin-Behandlung bei Salmonellenenteritis bestehen unterschiedliche Auffassungen bzw. Ergebnisse. STEINIGER (41,42) gibt einen hohen therapeutischen Effekt von Ampicillin bei Säuglingen und Kleinkindern mit akuter klinischer Symptomatik an. In seiner Untersuchung gelang bei den akut kranken Kindern eine Keimsanierung in 80,8% der Fälle, bei den Dauerausscheidern nur in 52,7%. Als besonderen Vorteil von Ampicillin gegenüber anderen Antibiotika nennt STEINIGER die geringe Bedeutung der Nebenwirkungen. Da Ampicillin nicht penicillinasefest ist, wird von einigen Autoren (42,43) eine Kombination mit Neomycin vorgeschlagen. Die bisherigen Untersuchungen hierzu umfassen jedoch eine zu geringe Anzahl von Fällen, um eine gültige Aussage machen zu können. Häufig werden die Keime unter der Therapie so geschwächt, daß nach Absetzen des Medikamentes zunächst keimnegative Stühle ausgeschieden werden, nach etwa einer Woche jedoch wieder Keime nachgewiesen werden können (17). ASERKOFF und BENNET (3) konnten keinen unterschiedlichen Einfluß von Chloramphenicol und Ampicillin feststellen. Beide Medikamente scheinen die Ausscheidungsdauer eher zu verlängern (1,5), womit gleichzeitig die Gefahr der Weiterinfektion wächst. Bei 50% der Unbehandelten konnten nach 9,5 Tagen keine Keime mehr nachgewiesen werden, bei 50% der Behandelten erst nach 17,5 Tagen. Auch bei schwerer Symptomatik blieb ein deutlicher Effekt der Medikamente aus. PETTERSSON et al. (32) fanden bei 29 Patienten keinen signifikanten Unter-

schied zwischen unbehandelten und mit Ampicillin therapierten Patienten hinsichtlich der Dauer der Keimausscheidung. ASERKOFF und andere Autoren (3,5,19) lehnen die Anwendung von Antibiotika bei der Salmonellengastroenteritis unter anderem auch wegen der Förderung der Resistenzausbildung und der daraus erwachsenden stärkeren Gefährdung durch Salmonellen ab.

In letzter Zeit werden häufiger Untersuchungen mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol durchgeführt (15,20,24,25,30,39,40). SHAH et al. (39) halten es für einen guten Ersatz für Chloramphenicol und eine Alternative zu Ampicillin wegen des selteneren Auftretens von Nebenwirkungen. Trimethoprim-Sulfamethoxazol hat eine prompte Besserung der Symptome zur Folge, beeinträchtigt aber auch die Keimausscheidung und deren Dauer nach Absetzen des Medikamentes nicht. Andere Autoren (20) bezweifeln die günstige Auswirkung auf die akute Phase, weil bei vielen Patienten bereits bei Therapiebeginn eine Besserung der Symptome eingetreten ist, so daß man erwarten könnte, daß die Patienten ohne Therapie in der gleichen Zeit symptomfrei werden. Tatsächlich konnte KAZEMI (25) in einer vergleichenden Studie an Kindern zwischen 10 Monaten und 15 Jahren zeigen, daß bezüglich der Änderung des klinischen Bildes, der Krankheitsdauer und der bakteriologischen Sanierung kein unterschiedlicher Einfluß besteht zwischen der Behandlung mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder Ampicillin und keiner Therapie. Obwohl alle Keime gegenüber beiden Medikamenten in vitro sensibel waren, hatte die Behandlung mit diesem Medikament keinen Erfolg. Das gleiche konnten SMITH und BADLEY (40) auch bei Erwachsenen zeigen. CLEMENTI (15) dagegen empfiehlt Trimethoprim-Sulfamethoxazol als Mittel der Wahl. Er untersuchte insgesamt 55 Fälle. Eine Gruppe erhielt Antibiotika wie Chloramphenicol, Ampicillin und Tetracyclin, eine 2. Gruppe blieb unbehandelt und die übrigen Patienten wurden mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol behandelt. Die Dosis lag dabei - je nach Alter - zwischen 40 mg Trimethoprim und 200 mg Sulfamethoxazol und 80 mg Trimethoprim

und 400 mg Sulfamethoxazol. Die Sanierung war bei der mit Antibiotika behandelten Gruppe durchschnittlich nach 160 Tagen abgeschlossen, bei den Unbehandelten nach 52,4 Tagen und bei solchen, die nur Trimethoprim-Sulfamethoxazol erhalten hatten, nach durchschnittlich 18 Tagen. Das würde bedeuten, daß Trimethoprim-Sulfamethoxazol allen anderen Medikamenten vorzuziehen wäre, jedoch schwächt die geringe Stichprobengröße dieser Untersuchung die Aussagekraft des Ergebnisses ab. JAFARI und BURKES (24) erzielten bei mehreren Salmonellenträgern, die resistent gegen andere Antibiotika waren, ebenfalls einen raschen Erfolg mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen anderer Autoren (20,40) und seinen eigenen erklärt CLEMENTI (15) damit, daß die Dosierungen bei den früheren Therapieversuchen mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol zu niedrig gewesen seien. MEYER (30) beschreibt gute Behandlungsergebnisse bezüglich der klinischen Symptomatik und der Keimsanierung bei Salmonellose mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Seine Studie umfaßt allerdings nur sehr wenige Fälle.

BREUNUNG (11) führte an 751 Kindern mit Salmonellenenteritis Sanierungsversuche mit verschiedenen Antibiotika durch. Dabei waren Penicillin, Neomycin und Nifurantin in hohen Dosen am wirksamsten. Verglichen mit der Dauer der Spontansanierung akut Kranker und symptomloser Ausscheider beschleunigen die Medikamente die Sanierung aber nicht signifikant. (23,26) Im Gegensatz zu den meisten anderen Untersuchungen gibt BREUNUNG bei symptomlosen Keimausscheidern einen größeren Sanierungserfolg an als bei Kranken mit akuter Symptomatik.

Einen Sanierungsversuch mit Rifampicin machten BESSUDO et al. (7) bei 34 Säuglingen, von denen 18 über 10 Tage lang 25 mg Rif./kg KG/die erhielten. Bei 11 Kindern blieb der Keimnachweis im Stuhl nach der Therapie negativ; die Kinder der Versuchsgruppe schieden insgesamt

weniger positive Stühle aus als die der Kontrollgruppe ohne Medikamente, jedoch war der Unterschied in der Anzahl positiver Stühle nur im Paarvergleich signifikant.

Ebenfalls kein eindeutiges Resultat erbrachten Therapieversuche mit α -Aminobenzylpenicillin (36,43). Obwohl die bei 17 Kindern gefundenen Keime in vitro nicht resistent gegen das Breitspektrumantibiotikum waren und

α -Aminobenzylpenicillin eine höhere Aktivität als Chloramphenicol und Penicillin G besaß, verlief die Therapie bei 7 von den 17 Kindern erfolglos (36).

SEIDLER (38) beobachtete den Verlauf einer *S. typhimurium* Infektion bei 20 Neugeborenen, von denen 15 Streptomycin, Kanamycin oder Neomycin bekamen und fünf ohne Therapie blieben. Der gleich gute Heilungserfolg bei allen Kindern wurde in erster Linie auf die diätetischen Maßnahmen zurückgeführt, der medikamentösen Behandlung schien keine Bedeutung zuzukommen.

Bei der Verwendung von Colistin-Sulfat bei älteren Menschen mit - vorwiegend symptomloser - Salmonellaausscheidung fand GOTOFF (21), daß bei 40% der Patienten über vier Monate nach der Therapie noch Salmonellen im Stuhl nachgewiesen werden konnten. Da ein Zusammenhang zwischen der Colistin-Konzentration im Stuhl und der stattgefundenen Elimination der Keime bestand, könnte der fehlende Effekt eventuell auf einer zu geringen Dosierung bzw. auf einen Verlust von Colistinsulfat durch Inaktivierung während der Magen-Darm-Passage beruhen (21).

In letzter Zeit lehnen immer mehr Autoren (3,5,13,18,20,35,44) Antibiotika generell - und besonders Chloramphenicol aufgrund seiner Nebenwirkungen - zur Behandlung nichtinvasiver Salmonellosen ab. Frühere Untersuchungen, wie die von CLYDE und RABE (16,33), zeigen bereits, daß die medikamentöse Behandlung von Salmonellengastroenteritiden keinen signifikanten Einfluß auf die Krankheits- und Keimausscheidungsdauer ausübt. Vielmehr sollte die Therapie hauptsächlich in der sorgfältigen Pflege

der Patienten bestehen.

ROSENSTEIN (35) führte eine Untersuchung an 41 Kindern mit Salmonellengastroenteritis und 42 Salmonellenausscheidern, alles Familienmitglieder der erkrankten Kinder, durch. Die Infektionen waren durch verschiedene Salmonellentypen, hauptsächlich *S. typhimurium*, hervorgerufen worden. Es ergab sich beim Vergleich mit Unbehandelten, daß die Therapie mit Chloramphenicol, Ampicillin, Neomycin und einigen anderen Antibiotika keine Vorteile erbrachte, sondern daß im Gegenteil behandelte Patienten eher länger Salmonellenträger blieben als solche, die nicht antibakteriell behandelt wurden. Sechs Wochen nach Therapieende waren die Prozentsätze der Ausscheider in allen vier Gruppen (Unbehandelte, Chloramphenicol-, Ampicillin- und Neomycinbehandelte) ähnlich hoch. Danach zeigte sich ein deutlicher Unterschied, indem die Zahl der Ausscheider bei der unbehandelten Gruppe rapide abfiel. Die Gruppe der Behandelten zeigte dagegen einen deutlich langsameren Abfall, speziell die Untergruppe, die mit Chloramphenicol behandelt worden war. Bezüglich der Altersabhängigkeit war festzustellen, daß Kinder unter einem Jahr zu besonders langdauernder Keimausscheidung tendieren. Insgesamt zeigt sich aufgrund der neueren Literatur, daß Antibiotika einen geringen Effekt auf den klinischen Verlauf der Salmonellenerkrankungen haben. Der Untersuchung ROSENSTEINS zufolge verlängert eine initiale Antibiotikatherapie sogar die Keimausscheidung.

Da die Untersuchung von ROSENSTEIN sowie die meisten anderen oben zitierten Studien wegen der zu geringen Fallzahlen noch keine eindeutigen Aussagen über die Wirksamkeit von Antibiotika bei der Salmonellengastroenteritis zulassen, erschien es gerechtfertigt, eine ähnliche Untersuchung anhand des größeren Krankengutes der hiesigen Kinderklinik durchzuführen.

Methoden

Es wurde an 187 Kindern, die in den Jahren 1968 bis 1973 in der Mainzer Kinderklinik stationär aufgenommen worden waren, und bei denen eine Salmonellose diagnostiziert wurde, eine retrospektive Studie durchgeführt.

Als sicheres diagnostisches Kriterium galt der bakteriologische Erregernachweis im Stuhl.

Nicht in die Untersuchung mit einbezogen wurden alle Fälle mit Typhus abdominalis.

Als Informationsquellen dienten die Krankenblätter der Kinder, die Angaben über die Symptome vor der Klinikaufnahme, die Aufzeichnung des klinischen Verlaufes und die Belege und Ergebnisse spezieller serologischer und bakteriologischer Untersuchungen enthalten.

Die Durchsicht der Krankenblätter geschah nach einem Schema, in dem folgende Gesichtspunkte berücksichtigt wurden:

1. Name und Alter des Kindes.
2. Der Erregertyp, der bei der Stuhluntersuchung gefunden wurde.
3. Die Anamnese mit Angaben über Krankheitsdauer, Fiebertyp, Erbrechen und Bauchschmerzen sowie Veränderungen der Stuhlkonsistenz.
4. Der Krankheitsverlauf in der Klinik.
5. Die Medikamente, die in der Klinik verabreicht wurden, ihre Dosierung und Anwendungsdauer.
6. Ergebnisse der serologischen Untersuchungen.
7. Die Dauer des Klinikaufenthaltes bis zur erfolgten Keimsanierung, definiert als Anzahl der Tage des Klinikaufenthaltes bis zur letzten von mindestens drei negativen Stuhlproben vor der Entlassung.
8. Die Anzahl der negativen Stuhlproben bis zur Entlassung.

Außerdem wurde, um eine jahreszeitliche Verteilung feststellen zu können, der Monat notiert, in dem die Klinikaufnahme erfolgte.

Die gewonnenen Daten wurden auf Lochkarten übertragen.

Für die einzelnen Variablen wurden Häufigkeiten aus-
gezählt. Weiterhin wurden jeweils für folgende zwei Merk-
male Kontingenztafeln aufgestellt:

1. Medikamentöse Therapie - Dauer bis zur Keimsanierung
2. Medikamentöse Therapie - Dauer bis zur Entfieberung
3. Erregertyp - Schwere der Symptomatik
4. Alter der Kinder - Schwere der Symptomatik

Es wurden Zusammenhänge zwischen diesen Merkmalen unter-
sucht und die Signifikanzen mit Hilfe des χ^2 - Tests (14)
überprüft.

Der Einfluß der Therapie auf die Dauer bis zur Keimsa-
nierung wurde nur an einer Unterstichprobe von 58 Kin-
dern untersucht, da nur so viele das Sanierungskriterium
"mindestens drei negative Stühle nach Absetzen der
Therapie" erfüllten.

Ergebnisse:

Bei 32 der 187 Kinder konnte kein Erreger im Stuhl nachgewiesen werden, sondern es fand sich lediglich ein positiver Agglutinationstiter bei der Gruber-Widal'schen Probe. Daher wurden diese Fälle für die weitere statistische Auswertung nicht berücksichtigt, sie sollen nur kurz bei der Beschreibung der serologischen Untersuchungsbefunde erwähnt werden.

In vier Fällen wurde die Diagnose bereits vor der Aufnahme in die Klinik gestellt. Während des Klinikaufenthaltes konnte sie jedoch nicht mehr bestätigt werden. Auch diese Fälle wurden von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen; es blieben somit 151 Fälle für die statistische Auswertung.

I. Alter und Geschlecht der Kinder

Das Alter der Kinder lag zwischen einem Tag und 14 Jahren. Die Erkrankungsfrequenz in den einzelnen Altersstufen ist in Tab. 1 aufgeführt.

Tab. 1 Das Alter von 151 Kindern mit Salmonellenerkrankungen

<u>Alter in Jahren</u>	<u>Anzahl der Fälle</u>
0 - 1	24
1	23
2	25
3	22
4	9
5	11
6	8
7	4
8	7
9	5
10	6
11	1
12	2
13	3
14	1
Gesamt	151

Wie Abb. 2 verdeutlicht, erkrankten am häufigsten Kinder in den ersten drei Lebensjahren; danach sinkt die Zahl der Erkrankungen bis zum 14. Lebensjahr beinahe kontinuierlich ab. Von den Kindern unter einem Jahr waren häufiger Säuglinge in den ersten sechs Monaten mit Salmonellen infiziert als im 7. bis zum 12. Monat.

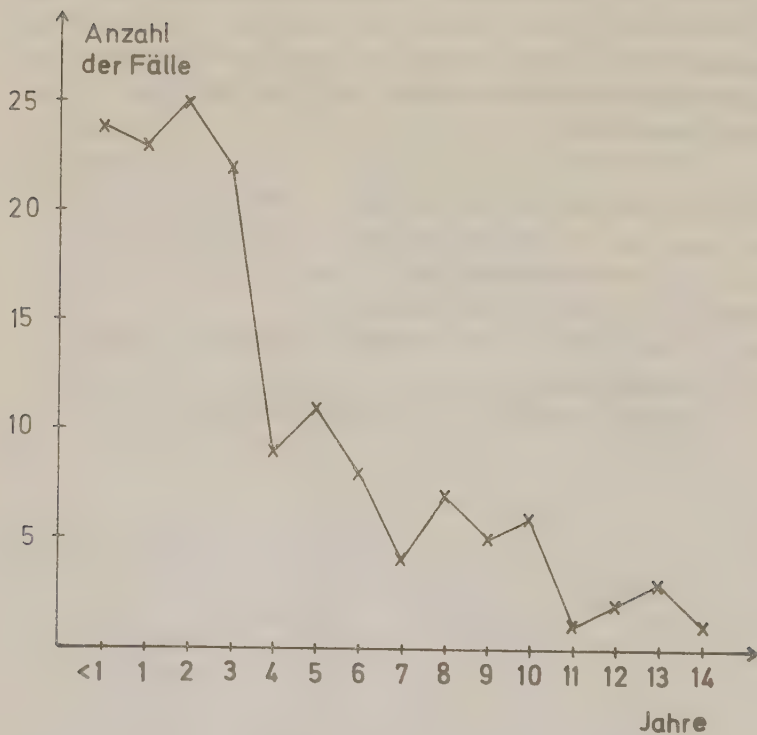


Abb. 2: Die Häufigkeit der Salmonellenerkrankungen in Abhängigkeit vom Alter der Kinder.

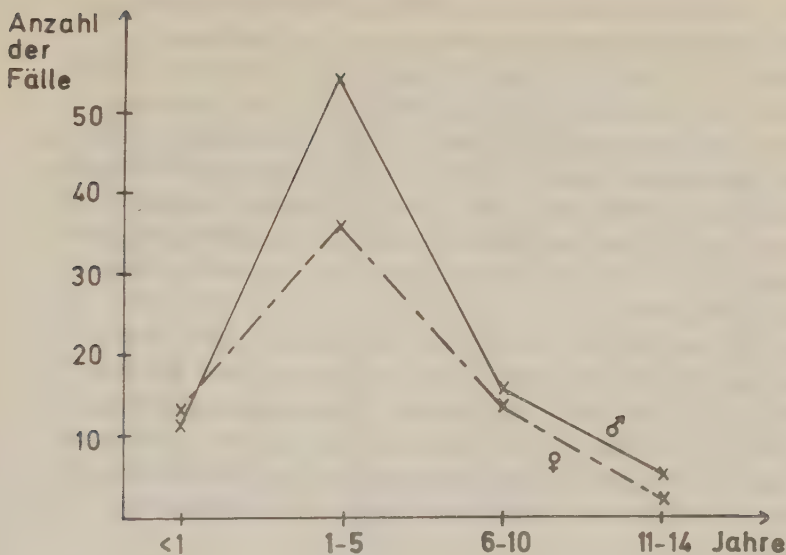


Abb. 3: Die Häufigkeit der Salmonellenerkrankungen in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht der Kinder.

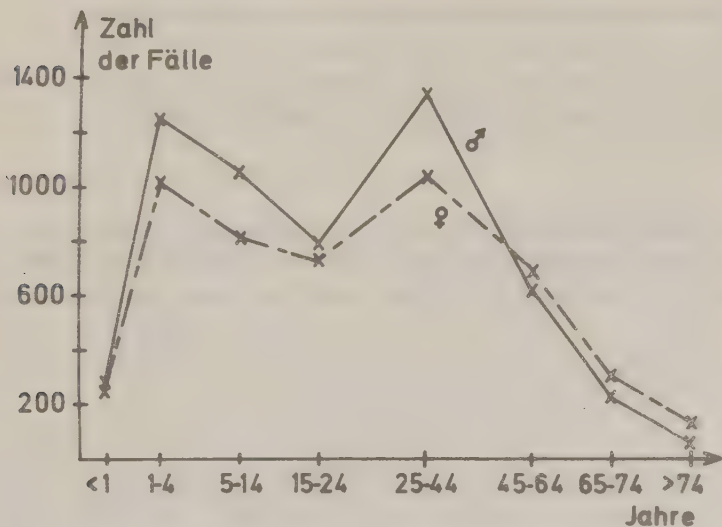


Abb. 4: Die Häufigkeitsverteilung der Salmonelleninfektionen nach Alter und Geschlecht in der Gesamtbevölkerung der BRD 1971 (nach Angaben des Statistischen Bundesamtes).

Bei einer Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Salmonellenerkrankungen nach Alter und Geschlecht (Abb. 3) ergab sich eine weitgehende qualitative Übereinstimmung mit der Altersverteilung in der gesamten BRD, die uns freundlicherweise vom Statistischen Bundesamt überlassen wurde (Abb.4). Jungen erkrankten insgesamt häufiger als Mädchen, lediglich bei Kindern unter einem Jahr lag bei den untersuchten Fällen die Erkrankungsziffer bei männlichen Säuglingen etwas niedriger als bei weiblichen.

Wie aus der Abb. 4 hervorgeht, erkrankten auch im Erwachsenenalter mehr Männer als Frauen. In den Altersgruppen, in denen am häufigsten Infektionen vorkommen - nämlich bei den 1 bis 5jährigen und den 25 bis 45jährigen - ist der Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit zwischen männlichen und weiblichen Personen besonders groß.

II Die Erregertypen

Insgesamt wurden 16 verschiedene Erregertypen gefunden.

Tab. 2 zeigt eine Übersicht über die vorgekommenen Salmonella-Typen und die Häufigkeit ihres Auftretens.

In Anlehnung an LORENZ wird aufgeführt, welche Krankheitsbilder die einzelnen Erreger verursachen können.

Tab.2: Die Erregertypen von 151 Fällen mit Salmonellosen

Serotyp	Gruppe	klin. Bild	Anzahl der Fälle
S. typhimurium	B	E (M, S)	93
S. panama	D	E	21
S. brandenburg	B	E	11
S. enteritidis	D	E (M)	8
S. thompson	C	E (S)	3
S. copenhagen	B	E	3
S. infantis	C	E	2
S. heidelberg	B	E	2
S. sophia	B	E	1
S. abortus equi	B	E	1
S. oranienburg	A	E	1
S. saint-paul	A	E	1
S. java	B	E	1
S. bradford	B	E	1
S. westhampton	E	E	1
S. paratyph. B	B	E (M, S)	1
			151 ges.

E = enteritisch M = meningitisch S = septikämisch;
die nach LORENZ (28) möglichen, aber bei den vor-
liegenden Fällen nicht aufgetretenen Krankheitsbilder,
sind in Klammern angemerkt.

Bei den vorliegenden Fällen mit Salmonellainfektionen
waren ausschließlich enteritische Krankheitsbilder zu
beobachten, meningitische und septikopyämische Bilder
kamen dagegen nicht vor.

III. Jahreszeitliche Verteilung

Die meisten Salmonella-Infektionen traten in den Sommermonaten Juli, August und September auf.

Nur wenige Kinder erkrankten dagegen während der kalten Jahreszeit (Januar, Februar und Dezember). Diese Ergebnisse stimmen weitgehend mit denen anderer Untersuchungen überein (2,3).

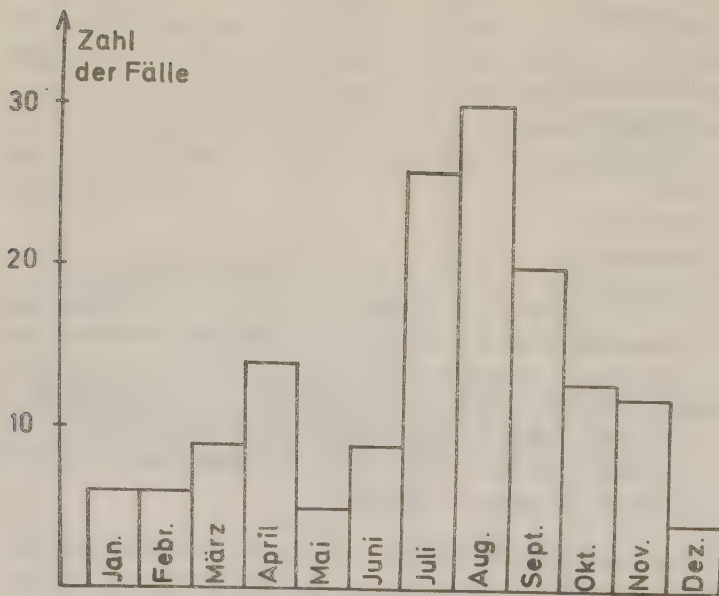


Abb.5: Die jahreszeitliche Verteilung der Salmonellen-erkrankungen bei 151 Kindern.

IV. Die Symptome in der Anamnese

1. Die Dauer der Symptome in der Anamnese

Zwanzig Kinder zeigten anamnestisch keine Krankheits-symptome. Bei einigen war der Salmonellennachweis ein Zufallsbefund bei routinemäßigen Untersuchungen durch das Gesundheitsamt. Die Mehrzahl der 20 Kinder befand sich jedoch bereits wegen einer anderen Erkrankung in der Klinik, so daß hier eine Infektion während des Klinikaufenthaltes angenommen werden muß.

In 8 Fällen wurde in den Krankengeschichten keine Angabe über die Dauer der Symptomatik vor Kliniksaufnahme gemacht. Bei den übrigen Kindern hatten die Symptome vor Einweisung in die Klinik sehr unterschiedlich lange bestanden.

Tab. 3 zeigt eine genaue Übersicht über die Dauer der Symptomatik vor Kliniksaufnahme.

Tab. 3 Die Dauer der Symptomatik vor der Aufnahme
in die Klinik

<u>Dauer in Tagen</u>	<u>Anzahl der Fälle</u>
0 Tage	20
1 Tag	30
2 - 3 Tage	17
4 - 6 Tage	34
7 -10 Tage	18
mehr als 10 Tage	24
Dauer nicht bekannt	8
Gesamt	151

In den Fällen mit einer Symptomatik von 1 bis 3 Tagen vor Kliniksaufnahme wurden meist heftige Symptome beschrieben, während die Mütter von Kindern mit einer länger dauernden Symptomatik oft von zwischenzeitlichen oder kurz vor Kliniksaufnahme eingetretenen Besserungen berichteten.

2. Stuhlveränderungen in der Anamnese

Von den 131 Kindern mit Krankheitserscheinungen in der Anamnese konnten bei 10 Kindern vor der stationären Aufnahme keinerlei Stuhlveränderungen festgestellt werden. Diese Kinder wurden aufgrund anderer Symptome wie Fieber und Erbrechen in die Klinik aufgenommen. In drei Fällen enthielten die Krankenblätter keine Information über Veränderungen der Stuhlbeschaffenheit. Für die Kinder wurden alle möglichen Konsistenzveränderungen von wässrig dünn bis obstipiert angegeben, die in Tab. 4 vier verschiedenen Klassen zugeordnet sind.

Tab. 4 Die Konsistenz der Stühle vor Kliniksaufnahme

Konsistenzveränderung	Anzahl der Fälle
normale Stuhlkonsistenz	30 (20%)
vorwiegend wässrig dünne Konsistenz	62 (41%)
vorwiegend breiige K.	41 (27%)
zuerst breiige, später wässrig dünne K.	13 (8,6%)
einige Zeit obstipiert	2 (1,3%)
keine Angaben	3 (2%)
gesamt	151 (100%)

Bei 60% (90) der 151 Kinder wurden weder Blut- noch Schleimbeimengungen im Stuhl bemerkt, etwa 13% (20) der Kinder hatten blutige Stühle, 6% (9) setzten schleimige Stühle ab, und bei 21% (32) wurden Blut- und Schleimbeimengungen im Stuhl beobachtet.

3. Das Auftreten von Fieber in der Anamnese

Vor der Klinikseinweisung hatten 47% (70) der Kinder hohes Fieber zwischen 39° und 42° C, davon wurden in 19% (28) der Fälle bis zu 39° C, bei 27% (40) bis zu 40° C gemessen. Zwei Kinder (1%) hatten über 40° C Fieber. Eine erhöhte Temperatur um 38° C war bei 8,5% (13) der Kinder vorhanden. Bei ebenfalls 8,5% wurde zwar über Fieber berichtet aber keine Angabe über die Höhe der Temperatur gemacht. 36% (55) hatten vor der stationären Aufnahme überhaupt kein Fieber.

Das Fieber bestand bei 78% der Fälle zwischen 1 und 5 Tagen. Bei den übrigen Kindern betrug die Fieberdauer bis zu drei Wochen vor der stationären Aufnahme, jedoch waren teilweise schon zwischenzeitlich Besserungen eingetreten.

4. Erbrechen und Bauchschmerzen in der Anamnese

Bei 39% der Kinder trat im Laufe der Anamnese Erbrechen auf, meist hatten die Mütter aber die Häufigkeit des Erbrechens nicht genau beachtet, sie konnten nur "mehrmaliges" Erbrechen angeben. Über Bauchschmerzen, allgemeines Unwohlsein oder Kopfschmerzen klagten 44% (66) der Kinder. Bei den Säuglingen fiel den Müttern teilweise vermehrtes Schreien auf, was aber für die vorliegende Untersuchung nicht mitverwertet wurde.

V Der Krankheitsverlauf in der Klinik

1. Stuhlveränderungen

Während des Klinikaufenthaltes waren bei 24% (36) der 151 Kinder die Stuhlkonsistenz immer normal. Beimengen von Blut oder Schleim fehlten in 61% (91) der Fälle.

Ähnlich wie in der Anamnese wurden Blutbeimengungen in 15% (23) gefunden, Schleimbeimengungen konnten in der Klinik häufiger - nämlich in 15% (23) - als zu Hause beobachtet werden. Bei 10% (15) der Kinder kamen gleichzeitig Blut- und Schleimbeimengungen im Stuhl vor.

Die Normalisierung der Stühle erfolgte bei 63% der 115 Kinder, die in der Klinik Stuhlveränderungen aufwiesen, in den ersten 10 Tagen des stationären Aufenthalts. Bei 6% (7) der Patienten mit Stuhlveränderungen konnte in der Klinik keine Normalisierung erreicht werden. Vier Kinder (3,5%) zeigten länger als 4 Wochen Konsistenzveränderungen im Stuhl, bei den übrigen (27,5%) trat die Normalisierung zwischen dem 11. und dem 28. Tag nach der Aufnahme in der Klinik ein. (siehe Tab. 5)

In Abb. 6 wird die Normalisierung der Stühle während der Dauer des Klinikaufenthaltes (in einem kumulierten Häufigkeitsdiagramm) dargestellt.

Tab.5: Die Dauer bis zur Stuhlnormalisierung bei
151 Kindern mit Salmonellen

Tage bis zur Normalisierung der Stühle	Anzahl der Fälle	Die kumulierten Häufigkeiten
immer normal	36	36 (23,8%)
1-5	31	67 (44,4%)
6-10	42	109 (72,2%)
11-15	17	126 (83,4%)
16-20	6	132 (87,4%)
21-25	4	136 (90,1%)
26-30	4	140 (92,7%)
31-40	2	142 (94,0%)
41-60	2	144 (95,4%)
Normalisierung nicht erreicht	7	151 (100%)

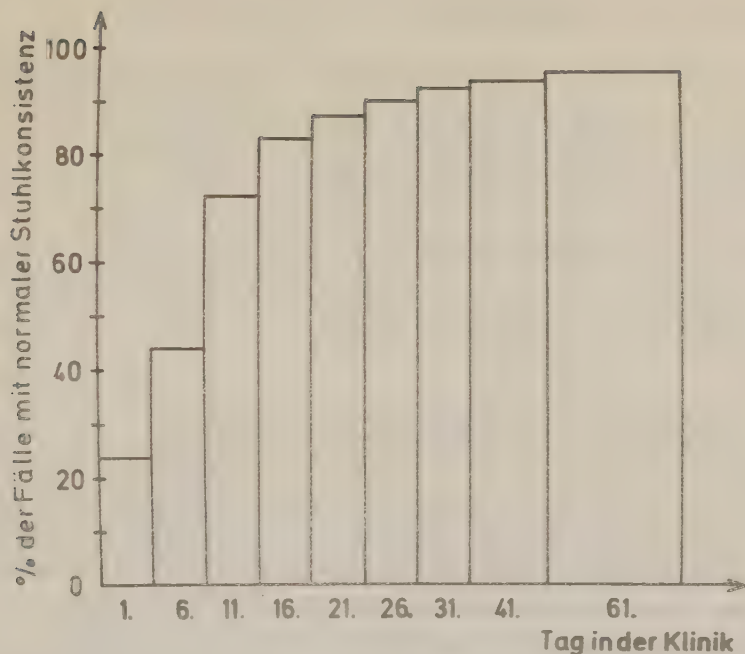


Abb. 6: Die Normalisierung der Stuhlkonsistenz im Laufe des Klinikaufenthalts.

In 4,6% der Fälle wurde keine Normalisierung erreicht.

2. Das Auftreten von Fieber in der Klinik und die Dauer bis zur Entfieberung

31% (47) der Kinder hatten in der Klinik kein Fieber, bei 33% (50) wurden Temperaturen um 38°C gemessen, bei 27% (40) stieg das Fieber bis auf 39°C , bei 8,5% (13) bis auf 40°C an. Ein Kind (weniger als 1%) hatte bis zu 41°C Fieber.

Von den 104 Kindern, die mit Fieber in die Klinik aufgenommen wurden, waren 62% (65) bereits innerhalb der ersten zwei Tage entfiebert. Nach vier Tagen waren

89% (93) fieberfrei, und nach neun Tagen zeigte nur noch ein Kind erhöhte Temperatur.

3. Das Auftreten von Erbrechen in der Klinik

In der Klinik trat bei 30% (45) der Kinder Erbrechen auf, in den meisten Fällen jedoch nur ein- oder zweimal. 70% (106) der Kinder erbrachen überhaupt nicht.

4. Leber- und Milzvergrößerungen

Bei 39 Kindern war eine leichte Lebervergrößerung tastbar, bei 2 Kindern eine Milzvergrößerung.

VI Ergebnisse der serologischen Untersuchungen

Wie schon erwähnt, wurde in 32 Fällen der Gesamtstichprobe, bei denen kein Erreger im Stuhl nachgewiesen werden konnte, die Diagnose aufgrund einer positiven Gruber-Widal'schen Reaktion gestellt. Bei 84% (27) dieser Fälle war der Titer von Anfang an erhöht, bei 16% (5) zeigte sich erst zu einem späteren Zeitpunkt des Klinikaufenthalts eine positive serologische Reaktion. Bis zur Entlassung wurde in 18 Fällen die Gruber-Widal'sche Probe negativ. 14 Kinder behielten einen erhöhten Titer, bzw. der Titer stieg nach einem zwischenzeitlichen Abfall erneut an.

Von den 151 Kindern, bei denen ein Erregernachweis im Stuhl gelang, zeigten 43% (64) nie eine positive Gruber-Widal'sche Reaktion. Während bei 27% (40) die erste Blutuntersuchung nach der Aufnahme in der Klinik bereits einen erhöhten Agglutinationstiter erbrachte, fand bei weiteren 27% der Titeranstieg erst bei einer späteren Untersuchung statt. In 7 Fällen waren in den Krankenblättern keine Angaben über serologische Untersuchungen gemacht worden.

In Tab. 6 sind die Ergebnisse der Gruber-Widal'schen Probe nach den sechs vorgekommenen Verlaufsformen zusammengestellt.

Tab. 6 Die Ergebnisse der Gruber-Widal'schen Probe
im Verlauf des Klinikaufenthaltes

Zahl der Fälle	Verlaufsform
7	keine Angabe
64	Typ 0 immer negativ
30	Typ 1 
14	Typ 2 
10	Typ 3 
3	Typ 4 
23	Typ 5 immer positiv

151 gesamt

Typ 1 = zu Anfang negative, später positive Reaktion.

Typ 2 = zu Anfang positive, später negative Reaktion.

Typ 3 = zu Anfang negative, zwischenzeitlich positive
und zum Schluß wieder negative Reaktion.

Typ 4 = am Anfang und Ende des Klinikaufenthaltes positive,
zwischenzeitlich negative Reaktion.

VII Die Behandlung in der Klinik

Alle Kinder erhielten bis zur weitgehenden Normalisierung der Stuhlbeschaffenheit eine Diät.

Für 15% (23) bestand darin und in der sorgfältigen Pflege die einzige Therapie, d.h. sie wurden nicht medikamentös behandelt. 47 Kindern (31%) wurde eines der in Tab. 7 aufgeführten Antibiotika verabreicht; 35% (53) der Kinder bekam eine Kombination aus zwei Antibiotika, 17% (25) eine Kombination aus drei Antibiotika. Zweimal wurde eine Therapie mit 4, einmal sogar mit 5 verschiedenen Medikamenten versucht.

Tab. 7: Übersicht über die verwendeten Medikamente mit Dosis und Anwendungsdauer

Medikament	Dosis/kg KG	Dauer der Anwendung	Zahl der behandelten Kinder
Chloramphenicol	30-62 mg	2-18 Tage	79
Colistin	20 000 - 440 000 E	3-22 "	42
Ampicillin	0,4-1 g	3-16 "	34
Gentamycin	2 -17 mg	5-16 "	30
Erythrocin	41-65 mg	2-29 "	21
Trimethoprim- -Sulfamethoxa- zol	10-48 mg	2-20 "	12
Polymyxin B	7-100 mg	2-10 "	11
Penicillin	30 000 - 470 000 E	2-14 "	8

VIII Die Dauer der Keimausscheidung

1. Die Anzahl der negativen Stuhlbefunde vor der Entlassung

Bei 6,6% (10) der Fälle konnten zur Zeit der Entlassung aus der Klinik noch Salmonellen im Stuhl nachgewiesen werden, d.h. es ist während des Klinikaufenthalts keine Keimsanierung erfolgt. In drei Fällen blieb nur eine Stuhlprobe vor der Entlassung ohne Erregernachweis. Ebenfalls in drei Fällen wurden innerhalb der letzten drei bis sechs Tage in der Klinik lediglich zwei negative Stühle untersucht. Für eine Keimsanierung sind ein oder zwei negative Stuhluntersuchungen jedoch nicht beweisend.

Alle anderen Kinder (90%) wurden erst entlassen, nachdem in drei oder mehr Stuhlproben keine Salmonellen mehr nachgewiesen werden konnten. Dabei waren die Abstände zwischen den einzelnen Stuhluntersuchungen unterschiedlich lang, meistens lagen sie jedoch zwischen einem und drei Tagen. Bei diesen Angaben ist nicht berücksichtigt, ob die Stühle unter der Therapie oder erst nach Absetzen der Antibiotika negativ waren. Da jedoch die Stühle einige Zeit nach der Therapie wieder positiv werden können, dürfen als Beweis für die erfolgte Keimsanierung nur die negativen Stühle nach Beendigung der Therapie gewertet werden.

Nach dem Abschluß der medikamentösen Behandlung wurden bei 61,6% (93) der Kinder vor der Entlassung weniger als drei negative Stühle untersucht, nur 38,4% (58) verließen die Klinik, nachdem in drei oder mehr Stühlen im Anschluß an die Therapie kein Erregernachweis mehr gelungen war.

Nur diese letzte Gruppe kann als endgültig saniert betrachtet werden. Deshalb wird nur diese Gruppe zur Untersuchung des Einflusses der Therapie auf die Keimsanierung verwendet.

2. Die Dauer des Klinikaufenthalts

Der Krankenhausaufenthalt betrug für die Kinder, die mit keimnegativen Stühlen entlassen wurden, zwischen 6 und 73 Tagen. Als Dauer des Klinikaufenthalts wurde die Anzahl der Tage bis zum letzten bzw. bis zum 6. negativen Stuhl festgesetzt.

In 25% (37) der Fälle konnten die Kinder die Klinik bereits innerhalb der ersten 15 Tage verlassen.

Nach 30 Tagen waren 48% (72), nach 40 Tagen 95% der Patienten entlassen. Bei den restlichen 5% dauerte der Klinikaufenthalt zwischen 41 und 73 Tagen.

IX. Der Einfluß der medikamentösen Behandlung auf die Dauer der Keimausscheidung

Für 58 Kinder, bei denen das Kriterium "mindestens drei negative Stühle nach Absetzen der Therapie" erfüllt war, wurde geprüft, ob ein Unterschied in der Dauer bis zur Keimsanierung besteht zwischen medikamentös behandelten und unbehandelten Kindern. Dabei wurden die Tage des Krankenhausaufenthalts bis zum letzten von drei aufeinanderfolgenden negativen Stühlen als Dauer bis zur Keimsanierung definiert.

Bei den unbehandelten Kindern erfolgte die Keimsanierung innerhalb kürzerer Zeit als bei den behandelten (siehe Abb. 7). Nach 30 Tagen waren alle Kinder, die kein Antibiotikum bekommen hatten, saniert, während von den behandelten zu dieser Zeit noch 26% Keimausscheider waren.

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch auf dem 1%-Niveau signifikant (siehe Tab. 8).

Tab. 8: Die Keimausscheidungsdauer in Abhängigkeit
von der Anzahl der verabreichten Medikamente

Anzahl der gegeb. Medik.		Dauer des Klinikaufenthalts			ges.
		bis 15 Tage	bis 30 Tage	mehr als 30 Tg.	
1 Medik.	E	6,83	9,48	5,69	22
	Z	7	10	5	
	X	0,00	0,03	0,08	
2 Medik.	E	4,66	6,47	3,88	15
	Z	1	7	7	
	X	2,87	0,04	2,51	
mehr als 2 Medik.	E	1,24	1,72	1,03	4
	Z	1	0	3	
	X	0,05	1,72	3,74	
keine Medik.	E	5,28	7,33	4,40	17
	Z	9	8	0	
	X	2,63	0,06	4,40	
Ges.		18	25	15	58

E = Erwartungswert, Z = Zahl der Fälle, X = χ^2 - Anteil
 $\chi^2 = 18,13 \text{ p} < 1\%$

Eine Aufschlüsselung der Gruppe der Behandelten hinsichtlich der Anzahl der verabreichten Medikamente ergab, daß Patienten, die mit zwei oder mehr Medikamenten therapiert wurden, besonders lange Keimausscheider waren.

Aus Abb. 7 und Tab. 9 geht hervor, daß in der Untergruppe der Patienten, die zwei Medikamente erhielten, innerhalb der ersten 30 Tage in der Klinik ein sehr geringer Abfall der Fälle mit positiven Stühlen stattfand.

Zwischen den am häufigsten verwendeten Medikamenten Chloramphenicol und Colistin und anderen Antibiotika war kein Unterschied festzustellen.

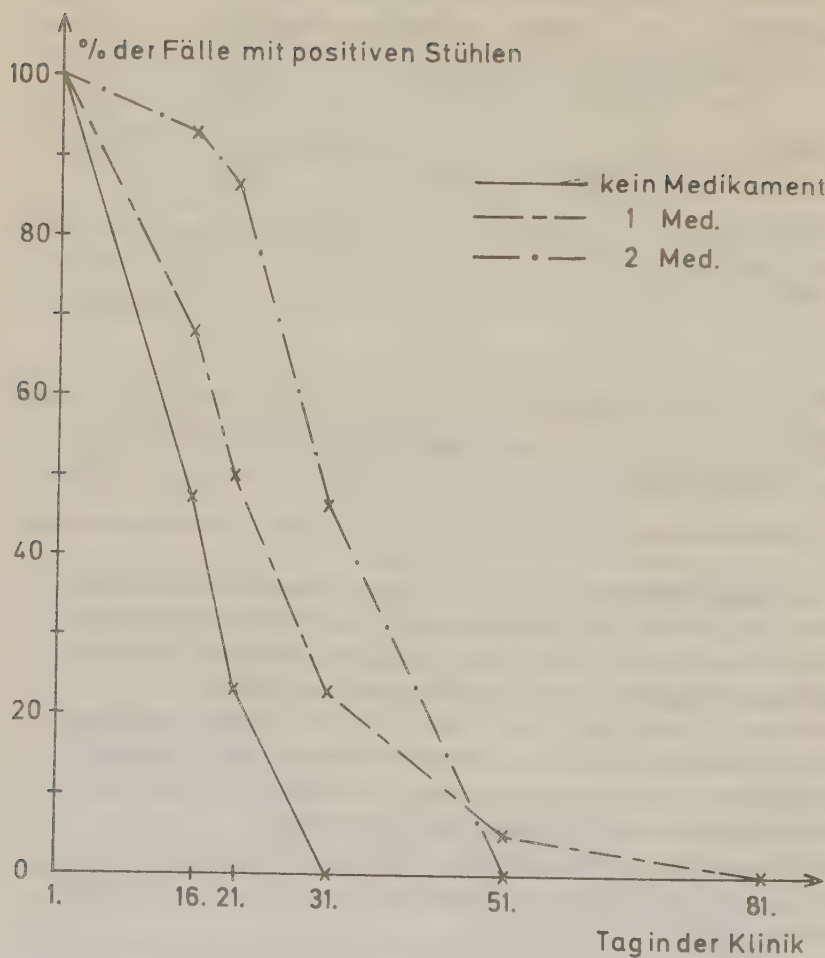


Abb. 7: Die Keimausscheidungsdauer bei 58 Kindern in Abhängigkeit von der Therapie.

Tab. 9: Die Keimsanierung bei 58 Patienten in
Abhängigkeit von der Therapie

Zahl der ver- abreichten Medikamente	Zahl der Keimausscheider in %					
	Am Tag der Auf- nahme	nach 15 Tg.	nach 20 Tg.	nach 30 Tg.	nach 50 Tg.	nach 80 Tg.
1	100	68	50	23	5	0
2	100	93	86	46	0	
keine	100	47	23,5	0		

X Der Einfluß der medikamentösen Behandlung auf
die Entfieberung

Abb. 8 zeigt, daß die Kinder ohne antibiotische Therapie schneller entfiebert waren als solche mit medikamentöser Behandlung.

Bei den 104 Kindern, die in der Klinik fieberten, konnte kein signifikanter Unterschied in der Dauer des Fiebers zwischen Behandelten und Unbehandelten ermittelt werden.

Bei der Aufspaltung der Gruppe der Behandelten nach der Zahl der gegebenen Antibiotika ergab sich im χ^2 -Test lediglich ein statistisch auffälliger Unterschied ($p < 5\%$) zu der Gruppe der Unbehandelten.

Tab. 10: Die Dauer bis zur Entfieberung bei 104 Patienten

in Abhängigkeit von der Anzahl der verabreichten Medikamente

Fieberdauer in der Klinik

Anzahl der gegebenen Medikamente	Fieberdauer				Gesamt
	0-2 Tage	3-4 Tage	5-10 Tage u. länger		
1 Medikament	22,5% Z 23	9,5% Z 10	3,8% Z 4	2 5,8%	36
2 Medikamente	26,9% Z 28	8,6% Z 9	3,3% Z 4	5 1,7%	32
mehr als 2 Medikamente	15,4% Z 16	6,4% Z 7	2,9% Z 3	4 1,8%	24
kein Medikament	7,7% Z 8	3,2% Z 3	3,2% Z 3	6 1,2%	12
Gesamt	65	24	11		104

$\chi^2 = 14,41$ p < 5% auffällig - E = Erwartungswert,

Z = Anzahl der Fälle,

X = χ^2 - Anteil

1
2
3
1

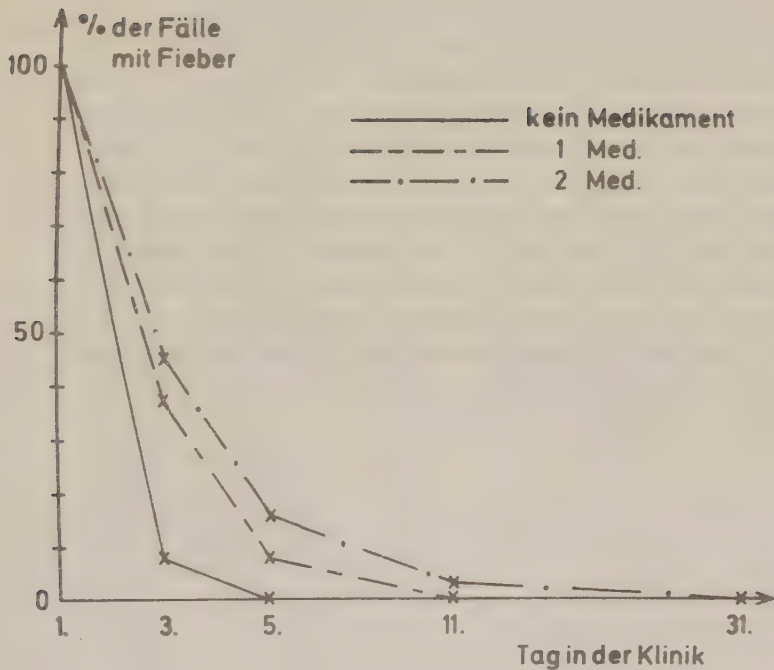


Abb. 8: Die Entfieberung in der Klinik bei unbehandelten Patienten und solchen, die ein oder zwei Medikamente erhielten. Für jede der drei Gruppen wurde die Zahl der Kinder, die in der Klinik Fieber hatten, gleich 100% gesetzt.

XI Der Zusammenhang zwischen dem Erregertyp und der Schwere der Symptomatik

1. Der Zusammenhang mit den Stuhlveränderungen in der Anamnese

Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Erregertypen bezüglich der Schwere der Stuhlveränderungen. Besonders bei den drei am häufigsten gefundenen Erregern (*S. typhimurium*, *S. panama*, *S. brandenburg*) weichen die beobachteten Werte von den Erwartungswerten ab (siehe Tab. 11). In der Tafel für die Berechnung des χ^2 -Tests verhalten sich für diese drei Typen die Differenzen zwischen beobachteten und erwarteten Werten in den Zellen der ersten Spalte spiegelbildlich zu denen in der letzten Spalte, d.h. es sind in mehr Fällen schwere Konsistenzveränderungen mit Blut- und Schleimbeimengungen und weniger Fälle ohne Stuhlveränderungen vorgekommen als erwartet.

Tab. 11: Der Zusammenhang zwischen den Erregertypen und den Konsistenzveränderungen und Beimengungen im Stuhl vor Klinikaufnahme

Stuhlveränderungen

Erregertyp	keine Konsistenzveränderung und keine Beimengung.	vorwiegend dünne od. breiige Konsistenz ohne Beimengungen	dünne o. breiige Konsistenz mit Blut- o. Schleimbeimengung.	dünne o. breiige Konsistenz mit Blut- o. Schleimbeimengung.	Gesamt
S. typhimurium	Σ 20, 24 X	35, 11 23 3, 13	1, 20 20 0, 20	10, 10 29 4, 10	63
S. panama	Σ 4, 3 X	7, 03 3 0, 03	4, 23 4 0, 20	4, 31 1 2, 44	21
S. flexnerberg	Σ 2, 48 X	4, 18 4 0, 03	1, 04 1 0, 03	2, 20 2 1, 20	11
S. enteritidis	Σ 1, 83 X	3, 22 3 0, 03	1, 04 4 0, 03	1, 04 1 0, 25	5
andere	Σ 4, 07 X	6, 10 3 0, 07	3, 46 0 0, 05	3, 10 1 1, 20	15
Gesamt	Σ 34	Σ 53	Σ 29	Σ 81	Σ 167

$\chi^2 = 2,11$; d.h. χ^2 = Einflusswert, χ^2 = Wert der Tabelle, $N = \chi^2$ - Anteil

2. Der Zusammenhang mit der Höhe des Fiebers in der Anamnese

Bezüglich der Höhe des Fiebers war der Unterschied zwischen den Erregertypen auf dem 1%-Niveau nicht signifikant. Auffällig war jedoch, daß bei *S. typhimurium* häufiger Fieber aufgetreten war als erwartet, während bei Infektionen mit *S. panama* und *S. brandenburg* mehr Kinder als erwartet fieberfrei blieben.

XII Der Zusammenhang zwischen dem Alter der Kinder und der Schwere der Symptomatik

Es wurden fünf Altersklassen gebildet um zu prüfen, ob die Symptomatik bei verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Die einzelnen Altersklassen unterschieden sich jedoch weder durch die Konsistenzveränderungen, die Beimengungen der Stühle noch durch die Höhe des Fiebers in der Anamnese und in der Klinik signifikant voneinander.

Diskussion

Die vorliegende Untersuchung sollte insbesondere einen Beitrag zu dem Problem der antibiotischen Behandlung der Salmonellengastroenteritis leisten.

Der Unterschied in der Keimausscheidungsdauer zwischen behandelten und unbehandelten Kindern zeigt, daß die Therapie die Keimausscheidungsdauer nicht verkürzt sondern eher verlängert.

Die Gruppe der unbehandelten Kinder unterschied sich hinsichtlich der Schwere der Symptomatik nicht signifikant von der Gruppe der behandelten, so daß die kürzere Ausscheidungsdauer bei den nicht mit Antibiotika therapierten Kinder nicht auf ein besonders leicht ausgeprägtes Krankheitsbild zurückzuführen ist.

In der neueren Literatur wird noch von einer Reihe von Autoren (2,15,24,39,41,42) eine antibiotische Therapie bei Salmonellosen im Kindesalter empfohlen. Als gut wirksames Medikament wurde besonders Trimethoprim-Sulfamethoxazol häufiger hervorgehoben (15,24,39).

Aufgrund der vorliegenden Untersuchung ist jedoch eine medikamentöse Therapie wegen des eher negativen Einflusses auf die Keimsanierung nicht gerechtfertigt. Es konnte auch kein positiver Einfluß der medikamentösen Therapie auf das Verschwinden der Symptomatik festgestellt werden. Bei 104 Kindern waren die nicht mit Antibiotika therapierten innerhalb einer auffällig kürzeren Zeit entfiebert als die behandelten.

In der Klinik wurde die Kontrolle der negativen Stühle nicht nach einheitlichen Kriterien durchgeführt, d.h. es wurden in vielen Fällen zu wenig Stuhlproben nach dem Absetzen der Medikamente untersucht, und die Abstände zwischen den einzelnen Untersuchungen nicht einheitlich gewählt. Deshalb blieb nur eine zu kleine Stichprobe übrig für die Untersuchung des Einflusses der Therapie auf die Dauer der Keimsanierung, um daraus allgemein gültige Aussagen ableiten zu können.

Außerdem wurde die Untersuchung dadurch erschwert, daß eine Vielzahl verschiedener Antibiotika in unterschiedlicher Dosis pro kg KG und über sehr verschieden lange Zeiträume gegeben wurden. Dies macht auch einen Vergleich zwischen der Wirkung einzelner Antibiotika unmöglich.

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen dem Alter der Kinder und der Schwere der Symptomatik wären nach LORENZ (28) bei den Säuglingen und Kleinkindern deutlich schwerere Symptome zu erwarten gewesen als bei den älteren Kindern. Nach BREUNING (10) sollen ältere Kinder stärker durchfällige Stühle, weniger schleimige und blutige Beimengungen im Stuhl und höheres Fieber haben. Diese Unterschiede konnten in keinem der Merkmale bestätigt werden. Allerdings kamen eine Reihe der Kinder, und zwar solche, bei denen die Symptomatik schon längere Zeit vor Klinikaufnahme bestand, erst in die Klinik, nachdem schon eine Besserung der Symptome eingetreten war oder die Symptome schon zeitweilig verschwunden gewesen waren.

Die jahreszeitliche Verteilung der Salmonellosen mit der Häufung der Infektionen im Sommer läßt sich mit den durch die Wärme günstigen Vermehrungsbedingungen für die Erreger und durch den häufigeren Genuß von kalt zubereiteten Speisen, besonders Eis, zwanglos erklären. Bei einigen Kindern wurde in der Anamnese sogar darauf hingewiesen, daß die Symptome kurze Zeit nach dem Eisessen auftraten. Einige Kinder brachten die Infektionen auch aus Auslandsaufenthalten in wärmeren Ländern mit.

Wegen der genannten unkontrollierten Bedingungen und der fehlenden Informationen nach der Entlassung läßt die vorliegende Arbeit keine endgültig zufriedenstellende Antwort auf die eingangs gestellte Frage zu, ob eine antibiotische Therapie die Keimausscheidungsdauer und die Dauer der Symptomatik bei Salmonellenerkrankungen im Kindesalter verkürzt. Zur letzteren Bekräftigung der Ergebnisse bedürfte es einer kontrollierten prospektiven Studie an einem größeren Krankengut.

Zusammenfassung

In der neueren Literatur wird noch von manchen Autoren (15,24,30,39) eine antibiotische Therapie der Salmonellosen im Kindesalter empfohlen. Rosenstein fand, daß die Gabe von Antibiotika die Keimausscheidungsdauer nicht verkürzt sondern eher verlängert. Zur Beantwortung der Frage, ob Antibiotika zur Therapie der Salmonellosen im Kindesalter verwendet werden sollen, erschien es sinnvoll, eine ähnliche Untersuchung am Krankengut der hiesigen Kinderklinik durchzuführen.

An 187 Kindern mit Salmonelleninfektionen wurde eine retrospektive Studie gemacht. 36 Fälle entfielen für die Auswertung, da bei ihnen kein Erreger im Stuhl nachgewiesen werden konnte.

Von den verbleibenden 151 Kindern hatten 69% im Verlauf der Krankheit Fieber, bei 80% wurden Konsistenzveränderungen und bei 40% Blut- oder Schleimbeimengungen im Stuhl beobachtet.

In 6,6% der Fälle waren zur Zeit der Entlassung aus der Klinik noch Keime im Stuhl nachweisbar.

58 Kinder konnten als sicher saniert entlassen werden. Die übrigen verließen die Klinik zwar mit negativen Stühlen, jedoch ist eine Keimsanierung bei ihnen nicht bewiesen, da zu wenig Stuhlproben nach Absetzen der antibiotischen Therapie untersucht wurden.

Bei der Prüfung von Zusammenhängen zwischen den Merkmalen Alter und Symptomatik ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einzelnen Altersgruppen hinsichtlich der Schwere der Symptomatik. Ein Zusammenhang besteht zwischen den verschiedenen Erregertypen und der Schwere der Symptome.

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der medikamentösen Therapie und Dauer bis zur Entfieberung ergab, daß medikamentös behandelte Kinder nicht schneller entfiebert waren als unbehandelte.

Bei 20 Kindern, die das Kriterium "fäzes negative Stühle nach Absetzen der Therapie" erfüllten, wurde untersucht, ob eine antibiotische Therapie die Keimausbreitungszeit verkürzt. Dabei zeigte sich, daß nicht behandelte Kinder in kürzerer Zeit saniert waren als die behandelten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist eine antibiotische Therapie der Salmonelleninfektionen im Kindesalter abzulehnen.

Literaturverzeichnis

- 1) ALBRECHT, J.; ROTTMANN, W.: Antibiotics in salmonellosis.
In: Dtsch. med. Wschr. 97: 484, 1972
- 2) AMBS, E.; SEFRIN, P.: Modern aspects of salmonella infections in childhood.
In: Mschr. Kinderheilk. 119: 578-586, 1971
- 3) ASERKOFF, B.; BENNETT, J.V.: Effect of antibiotic therapy in acute salmonellosis on the fecal excretion of salmonellae. In: New Engl. J. Med. 281: 636, 1969
- 4) BADER, R.E.: Die Salmonellosen. In: Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger. Hrsg.: A. Grumbach u. W. Kikuth. Bd. 1, Stuttgart 1958, S. 586-620
- 5) BADER, R.E.: Antibiotika bei Salmonellosen.
In: Dtsch. med. Wschr. 97: 212, 1972
- 6) BAUMANN, H.: Bezirksärztliche Orientierung über Salmonellenprobleme. In: Praxis 59: 1392-1394, 1970
- 7) BESSUDO, D. et al.: Rifampicin in eradication of salmonella from the intestinal tract.
In: Chemotherapie 17: 71-78, 1972
- 8) BINGOLD, K.: Typhus abdominalis und Paratyphus.
In: Handbuch der Inneren Medizin.
Hrsg.: G. v. Bergmann, W. Frey u. H. Schwiegk. Bd. 1/1, 4. Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952, S. 1399-1532
- 9) BRAUN, O.H.: Enterale Infektionen. In: Praxis der Antibiotikatherapie im Kindesalter.
Hrsg.: W. Marget u. M. Kienitz Stuttgart 1964, S. 95-106
- 10) BREUNUNG, M.; BREUNUNG, M.M.: Das klinische Bild der akuten Salmonellengastroenteritis beim Kind.
In: Z Kinderheilk, 97: 164-177, 1966

- 11) BREUNUNG, M.; BREUNUNG, M.M.; KRÜGER, W.: Epidemiologie und mikrobiologische Aspekte der Salmonellenenteritis im Kindesalter.
In: Mschr. Kinderheilk. 115: 62-67, 1967
- 12) BRODHAGE, H.: Salmonelleninfektionen - ein aktuelles Problem. In: Praxis 48: 868-872, 1959
- 13) CHERUBIN, C.E. et al.: Antibiotic resistance of salmonella. Northeastern U - States - 1970.
In: N.Y.St.J. Med. 72: 369-372, 1972
- 14) CLAUSS, G.; EBNER, H.: Grundlagen der Statistik.
Frankfurt - Zürich 1971
- 15) CLEMENTI, K.J.: Trimethoprim-sulfamethoxazole in treatment of carriers of salmonella.
In: J. infect. Dis. 128: 738-742, 1973
- 16) CLYDE, W.A.: Salmonellosis in infants and children. A study of 100 cases.
In: Pediatrics 19: 175-182, 1957
- 17) DEUTSCH, J.: Wo stehen wir heute in der Behandlung der Salmonellenausscheider?
In: Dtsch. Gesundh.-Wes. 17: 1057-1065, 1962
- 18) DIXON, J.M.S.: Effect of antibiotic treatment on duration of excretion of salmonella typhimurium by children. In: Brit. med. J. 2: 1343-1345, 1965
- 19) GÄRTNER, H.: Salmonelleninfektionen.
In: Therapiewoche 19: 471-477, 1969
- 20) GEDDES, A.M.; FOTHERGILL, R.; GOODALL, J.A. et al.: Evaluation of trimethoprim-sulfamethoxazole compound in treatment of salmonella infections.
In: Brit. med. J. 3: 451-454, 1971
- 21) GOTOFF, S. ; LEPPER, M.H.: Treatment of salmonella carriers with colistin sulfate.
In: Amer. J. med. Sci. 249: 399-403, 1965
- 22) GRASER, G.: Zur antibiotischen Behandlung der Salmonella-Infektion im Kindesalter.
In: Med. Klin. 1: 246-147, 1955

- 23) GRUN, L.; SCHULZE, H.; QUITTE, Ch.: On a hospital endemic, caused by salmonella barailly.
In: Oeff. Gesundh.-Dienst 22: 124-134, 1960
- 24) JAFARI, M.H.; BURKES, G.J.: Antibiotics and salmonella excretors. In: Brit. med. J. 1: 605, 1970
- 25) KAZEMI, M. et al.: A controlled trial comparing trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin and no therapy in the treatment of salmonella gastroenteritis in children.
In: J. Pediat. 83: 646-650, 1973
- 26) KNOTHE, H.: Die Salmonellosen. In: Aerztl.Prax. 17: 2389-2391, 1965
- 27) KOTTE, W.: Paromomycinbehandlung der Salmonellosen im Säuglings- und Kleinkindesalter.
In: Kinderaerztl. Prax. 35: 5-8, 1967
- 28) LORENZ, E.: Typhus, Paratyphus und die wichtigsten anderen Salmonellosen. In: Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. V., Hrsg.: H. Opitz u. F. Schmid. Berlin - Göttingen - Heidelberg 1963, S.416-442
- 29) MATIER, L.: Über Salmonellosen im Kindesalter.
In: Kinderaerztl. Prax. 25: 159-164, 1957
- 30) MEYER, H.A.: Behandlungsergebnisse mit Bactrim bei Typhus, Paratyphus und anderen Salmonellosen.
In: Schweiz. med. Wsch. 100: 1493-1497, 1970
- 31) MODDE, H. et al.: Studies of the resistance of enteritis salmonella against chloramphenicol and tetracyclin with reference to the therapeutic consequences. In: Praxis 56: 1207-1210, 1967
- 32) PETTERSSON, T.; KLEMOLA E.; WAGER, O.: Treatment of acute cases of salmonella infection and salmonella carriers with ampicillin and neomycin.
In: Acta med. scand. 175: 185-190, 1964
- 33) RABE, E.F.: The treatment of salmonellosis with massive doses of penicillin compared with other methods of therapy. In: Pediatrics 16: 590-598, 1955

- 34) v. RECHENBERG, H.K.: Zur Klinik der Salmonelleninfektionen.
In: Therapiewoche 19: 477-481, 1969
- 35) ROSENSTEIN, B.J.: Salmonellosis in infants and children.
In: J. Pediat. 70: 1-7, 1967
- 36) ROSS, S.; LOVRIEN, E.W.; ZAREMBA, E.A.; BURGEON, L.;
PUIG, J.R.: Alpha - aminobenzylpenicillin - new broad
spectrum antibiotic.
In: J. Amer. med. Ass. 182: 238-242, 1962
- 37) SCHRÖDER, J.: Salmonellosen, Diagnose - Therapie -
Prophylaxe. In: Ther. d. Gegenw. 107:
1556 passim, 1968
- 38) SEIDLER, L.: Klinischer Verlauf einer S. typhimurium-
Infektion bei Neugeborenen. Erfahrungen
aus einer kleinen Epidemie.
In: Kinderaerztl. Prax. 35: 107-112, 1967
- 39) SHAH, P.M.; HELM, E.; STILLE, W.: Behandlung der akuten
Salmonellen- und Shigellenenteritis mit
Trimethoprim-Sulfamethoxazol.
In: Med. Welt 24: 2036-2038, 1973
- 40) SMITH, E.R.; BADLEY, B.W.: Treatment of salmonella enteri-
tis and its effect on the carrier state.
In: Canad. med. Ass. J. 104: 1004-1006, 1971
- 41) STEINIGER, U.: Die Wirkung von Ampicillin bei Salmonellen-
erkrankungen im Kindesalter.
In: Med. Klin. 63: 146-147, 1968
- 42) STEINIGER, U.; DIETEL, V.: Die Wirkung von biosynthetischem
und halbsynthetischem Penicillin bei Salmonel-
lenerkrankungen im Säuglings- und Kindesalter.
In: Kinderaerztl. Prax. 37: 41-44, 1969
- 43) STEWART, G.T.; COLES, H.M.T.; NIXON, H.H.; HOLT, R.J.:
"Penbritin": An oral penicillin with broad-
spectrum activity. In: Brit. med. J. 2:
200-206, 1961
- 44) STANTON, V.L.: Epidemic salmonellosis: A 30 - month study
of 80 cases of salmonella oranienburg infection.
In: Pediatrics 20: 794-807, 1957

- 45) VORLAENDER, K.O.; OBERHOFFER, G.; WESSELS, G.:
Zur Chloramphenicolbehandlung typhoser
Erkrankungen.
In: Dtsch. med. Wschr. 80: 777-782, 1955
- 46) WINKLE, S.; ROHDE, R.: Die Salmonellosen.
In: Die Infektionskrankheiten des Menschen
und ihre Erreger.
Hrsg. A. Grumbach u. O. Bonin. Bd.1,
2. Aufl., Stuttgart 1969, S. 748-791

Lebenslauf

Am 24. 12. 1951 wurde ich als Tochter des kaufmännischen Angestellten Franz Düring und seiner Ehefrau Hedwig in Freienohl geboren.

Von 1958 bis 1962 besuchte ich die Volksschule in Freienohl. Von 1962 bis 1970 war ich Schülerin des Neusprachlichen Mädchengymnasiums der Schulschwestern v. U. L. Frau in Arnsberg, wo ich im Juni 1970 das Abiturzeugnis erhielt.

Zum Wintersemester 1970/71 begann ich das Medizinstudium in Mainz und legte hier im Oktober 1971 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im März 1973 die ärztliche Vorprüfung ab.

Im Wintersemester 1971/72 nahm ich zusätzlich das Studium der Psychologie auf und bestand im August 1974 die Vordiplomprüfung in Psychologie.

Im April 1974 heiratete ich den Diplom-Physiker Hrabanus Hack.

Die ärztliche Prüfung bestand ich am 1. Juli 1976. Seit dem 1. Oktober 1976 bin ich als Medizinalassistentin tätig.

